

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 janvier 1999 (15.01.99)	Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9709 PCT
Demande internationale no PCT/FR98/00966	Date de priorité (jour/mois/année) 14 mai 1997 (14.05.97)
Date du dépôt international (jour/mois/année) 14 mai 1998 (14.05.98)	
Déposant LEROY, Odile	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

14 décembre 1998 (14.12.98)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé N. Fischer
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

AYROLES, Marie-Pauline
Pasteur-Mérieux Sérums & Vaccins
Direction Propriété Industrielle
58, avenue Leclerc
F-69007 Lyon
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 janvier 1999 (15.01.99)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9709 PCT	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR98/00966	Date du dépôt international (jour/mois/année) 14 mai 1998 (14.05.98)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS 58, avenue Leclerc Boîte postale 7046 F-69348 Lyon Cedex 07 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS 58, avenue Leclerc F-69007 Lyon FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

Please note that the above-mentioned change of address also applies to the address of the agent like mentioned in the addressee Box.

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: N. Fischer no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

10

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PM9709 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/00966	International filing date (day/month/year) 14 May 1998 (14.05.1998)	Priority date (day/month/year) 14 May 1997 (14.05.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/09		
Applicant PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 December 1998 (14.12.1998)	Date of completion of this report 02 August 1999 (02.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00966

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-12, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-23, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-23	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-23	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-23	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: Infection and Immunity, 40(1), 1983, pp.245-256

D2: EP-A-0 497 525

2. Industrial applicability:

The content of Claims 1-23 is industrially applicable.

3. Novelty:

Document D1 describes compositions containing different conjugates formed by a polysaccharide (PS) part and a protein part. The PSs were isolated from *H. influenzae*, *E. coli* and *S. pneumoniae* and were then coupled with the carrier proteins HCH and TT (cf. D1, page 4, lines 16-35; page 7, line 35, to page 8, line 5; page 15, lines 16-31). The conjugates in D1 were injected into mice (cf. D1, page 249, Table 2; page 250, Table 3), individually or in combination. D1 therefore describes a composition containing n (=2) conjugates formed from polysaccharides and carrier proteins, one of the latter differing from the other. D1 does not mention

the combined use of conjugates which both have an *S. pneumoniae* polysaccharide and this feature differentiates Claims 1-15 of the present application from document D1. D1 does not mention the use of diphtheric anatoxin as a carrier protein and does not specify in which quantities the protein should be co-injected; this differentiates D1 from Claims 16-23 of the present application.

Document D2 describes compositions containing polysaccharide-protein conjugates. Different serotypes of *S. pneumoniae* were coupled with a single carrier protein, selected from the *N.meningitis* OMPC and one of its subunits, MIEP (cf. D2, page 3, lines 10-25, and Claims 1, 3 and 10). The use of two different carrier proteins (1-15) or, specifically, diphtheric and tetanic anatoxins (16-23), renders the content of Claims 1-23 novel in relation to document D2.

The content of Claims 1-23 is therefore novel in relation to the cited documents and thus fulfils the requirements of PCT Article 33(2).

4. Inventive step:

The Applicants in their response, dated 17.05.1999, contested the validity of the analysis carried out by the International Examining Authority, which leads to an objection due to lack of inventive step. The analysis is based on the following facts derived from D1:

Document D1, which is considered to be the closest prior art, describes compositions and their use as vaccines. The conjugates in D1 demonstrate that the injection of different carrier protein increases

the humoral responses generated with respect to the antigens tested (cf. D1, pages 249-250, Tables 2 and 3, groups 10 and 11). Thus the existence of a saturation phenomenon when only one carrier protein is used in a polyvalent composition is known in the prior art.

The Applicants contest that D1 demonstrates that a negative interference occurs when two identical carrier proteins are used, this being the basis of what a person skilled in the art could derive from the results presented in D1:

Different arguments were provided. The only pertinent and constructive argument enabling the objection to be overcome is the following:

The Applicants confirmed, in the correct manner, that D1 does not explicitly mention that a negative interference occurs.

This latter argument is considered to be pertinent for the following reasons: D1 indicates that the injection of the conjugates in combination will increase the antibody response independently of the combination of carrier proteins to the two PSs tested (cf. D1, page 253, 1st column, 2nd paragraph, 4th sentence). It is therefore considered that a person skilled in the art could not, on reading the disclosed results alone, extend the teaching of D1 beyond what is explicitly described therein. The selection made in the present application (two different carrier proteins or DT/TT in specific quantities) cannot therefore be considered obvious in the light of D1, which explicitly affirms that the two combinations act in the same way.

The problem resolved by Claim 1 can therefore be considered to be the development of bi- or polyvalent anti-polysaccharide *S. pneumoniae* vaccines which do not display negative interference.

The solution is to use at least two different carrier proteins.

As explained above, this solution cannot be considered to be derivable from D1, which suggests that the use of similar or different carrier proteins produces the same antibody responses to the PSs tested. No other Search Report document contains information that would lead to this solution in combination with D1.

Claim 1, as well as Claims 2-15, are therefore inventive as required by PCT Article 33(3).

The problem solved by Claim 16 can be considered to be the development of bi- or polyvalent anti-polysaccharide vaccines which do not display negative interference.

The solution is the use of diphtheric and tetanic anatoxins in quantities of 200 and 50 µg/dose respectively. For the same reasons as for Claim 1, this solution cannot be derived from D1 in an obvious manner and Claim 16 is therefore inventive pursuant to PCT Article 33(3). Dependent Claims 17-23 are also inventive.

5. The Applicants' attention is drawn to the fact that the P document "Infection and Immunity, 66(5), May 1998, pp. 2093-2098", cited in the Search Report and published before the filing date of the present application could, if necessary, be used in the

European regional phase if the priority claimed in the present application is not valid. That document shows that the use of two different carrier proteins (TT and DT) has a beneficial effect on the measured humoral response.

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not outline the closest prior art disclosed in documents D1 and D2 and does not cite these documents.
2. The expression "incorporated by reference" contravenes the PCT Guidelines Ch.-II 4.17 (cf. page 10, 1.14).
3. Document WO 93/7178 cited in the description is not correctly identified (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 05 AUG 1999

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9709 PCT	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/00966	Date du dépôt international (jour/mois/année) 14/05/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 14/05/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/09		
Déposant PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/12/1998	Date d'achèvement du présent rapport 02.08.99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Renggli, J N° de téléphone (+49-89) 2399 7461 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00966

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-23 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-23 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-23 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-23 Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00966

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Section V:

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 Infection and Immunity, 40 (1), 1983, pp. 245-256
D2 EP-A-0 497 525

2. Application industrielle:

Le contenu des revendications 1-23 est susceptible d'application industrielle.

3. Nouveauté:

Le document D1 décrit des compositions contenant différents conjugués formés d'une partie polysaccharidique (PS) et d'une partie protéique. Les PS ont été isolés de *H. influenzae*, de *E. coli* et de *S. pneumoniae* et couplés ensuite aux protéines porteuses HCH et TT (cf. D1, page 4, lignes 16-35; page 7, ligne 35- page 8, ligne 5; page 15, lignes 16-31). Les conjugués de D1 ont été injectées à des souris (cf. D1, page 249, table 2; page 250, table 3), seuls ou en combinaison. D1 décrit donc une composition contenant n (=2) conjugués formés de polysaccharides et de protéines porteuses, une de ces dernières étant différente de l'autre. D1 ne mentionne pas l'usage combiné de conjugués ayant tous deux un polysaccharide de *S. pneumoniae* et cette caractéristique différencie les revendications 1-15 de la présente demande par rapport au document D1. D1 ne mentionne pas l'utilisation de l'anatoxine diphtérique comme protéine porteuse et ne spécifie pas quelles quantités de protéine doivent être co-injectées; ceci différencie D1 des revendications 16-23 de la présente demande.

Le document D2 décrit des compositions contenant des conjugués polysaccharides-protéine. Différents sérotypes de *S. pneumoniae* ont été couplés à une seule protéine porteuse, sélectionnée entre l'OMPC de *N. meningitis* et une de ses sous-unités, la MIEP (cf. D2, page 3, lignes 10-25 et revendications 1, 3 et 10). L'utilisation de 2 protéines porteuses différentes (1-15) ou, spécifiquement, des anatoxines diphtérique et tétanique (16-23), rend le contenu des revendications 1-23 nouveau par rapport au document D2.

Le contenu des revendications 1-23 est donc nouveau par rapport aux documents cités et satisfait ainsi aux dispositions de l'article 33 (2) PCT.

4. Activité inventive:

Le demandeur dans sa réponse datée du 17.05.1999 a contesté la validité de l'analyse effectuée par l'autorité d'examen internationale, qui conduit à une objection pour manque d'activité inventive. L'analyse était basée sur les faits suivants dérivés à partir de D1:

Le document D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit des compositions et leur utilisation comme vaccins. Les conjugués de D1 démontre que l'injection de différentes protéines porteuses permet d'augmenter les réponses humorales générées contre les antigènes testés (cf. D1, page 249-250, tables 2 et 3, groupes 10 et 11). Ainsi, l'existence d'un phénomène de saturation lorsqu'une seule protéine porteuse est utilisée dans une composition multivalente est connue dans l'art antérieure.

Le demandeur conteste que D1 démontre l'existence d'un phénomène d'interférence négative lorsque deux protéines identiques sont utilisées et ce sur la base de ce que l'homme du métier serait capable de dériver des résultats présentés dans D1:

Différents arguments ont été fournis. Le seul argument pertinent et constructif permettant de surmonter l'objection est le suivant:

Le demandeur a affirmé, de façon correcte, que D1 ne mentionne pas explicitement qu'un phénomène d'interférence négative existe.

Ce dernier argument est considéré comme pertinent pour les raisons suivantes: D1 indique que l'injection des conjugués en combinaison permet d'augmenter, indépendamment de la combinaison de protéine porteuses, la réponse anticorps contre les deux PS testés (cf. D1, page 253, 1e colonne, 2e para., 4e phrase). Il est donc considéré que l'homme de métier ne pourrait à la seule lecture des résultats présentés, étendre l'enseignement de D1 au delà de ce que les auteurs

du dit document ont explicitement décrits. La sélection effectuée dans la présente demande (deux protéines porteuses différentes ou DT/TT en quantités particulières) ne peut donc être considérée comme évidente à la lumière de D1 qui explicitement affirme que les deux combinaisons se comportent de façon égale.

Le problème résolu par la revendication 1 peut donc être considéré comme la mise au point de vaccins anti-polysaccharidiques de Sp bi- ou multivalents ne présentant pas de phénomènes d'interférence négative.

La solution consiste en l'utilisation de au moins deux protéines porteuses différentes.

Comme expliqué ci-dessus, cette solution ne peut être considérée comme dérivable de D1 qui suggère que l'utilisation de protéine porteuses semblables ou différentes permet d'obtenir les mêmes réponses anticorps contre les PS testés. Aucun autre document du rapport de recherche ne contient d'informations pouvant amener à cette solution en combinaison avec D1.

La revendication 1, ainsi que les revendications 2-15, sont donc inventives comme requis par l'article 33(3) PCT.

Le problème résolu par la revendication 16 peut être considéré comme la mise au point de vaccins anti-polysaccharidiques bi- ou multivalents ne présentant pas de phénomènes d'interférence négative.

La solution consiste en l'utilisation des anatoxines diphtériques et tétaniques en quantités de respectivement, 200 et 50 µg / dose. Pour les mêmes raisons que pour la revendication 1, cette solution ne peut être dérivée de D1 de façon évidente et la revendication 16 est donc inventive selon l'article 33(3) PCT. Les revendications dépendantes 17-23 sont également inventives.

5. L'attention du demandeur est attirée sur le fait que le document P "Infection and Immunity, 66 (5), May 1998, p. 2093-2098" cité dans le rapport de recherche, publié avant la date de dépôt de la présente demande, pourra, le cas échéant,

être utilisé dans la phase régionale européenne si la priorité revendiquée dans la présente demande n'est pas valide. Ce document démontre que l'utilisation de deux protéines porteuses différentes (TT et DT) à un effet bénéfique sur la réponse humorale mesurée.

Section VII

1. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1 et D2 et ne cite pas ces documents.
2. L'expression "incorporé par référence" contrevient aux Directives C-II 4.17 PCT (cf. page 10, l. 14).
3. Le document WO 93/7178 cité dans la description n'est pas correctement identifié (Règle 5.1(a)(ii) PCT).

- 6 AOUT 1999

DIR. PROP. IND.

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

AYROLES, Marie-Pauline
PASTEUR MERIEUX Sérums & Vaccins
Direction Propriété Industrielle
58, avenue Leclerc
F-69007 Lyon
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

0 2. 08. 99

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
PM9709 PCT

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR98/00966

Date du dépôt international (jour/mois/année)
14/05/1998

Date de priorité (jour/mois/année)
14/05/1997

Déposant

PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Fonctionnaire autorisé

Digiusto, M

Tél. (+49-89) 2399-8162



TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9709 PCT	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/00966	Date du dépôt international (jour/mois/année) 14/05/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 14/05/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/09		
Déposant PASTEUR MERIEUX SERUMS & VACCINS et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/12/1998	Date d'achèvement du présent rapport 0 2. 08. 99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Renggli, J N° de téléphone (+49-89) 2399 7461 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00966

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-23 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-23
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-23
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-23
	Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00966

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Section V:

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 Infection and Immunity, 40 (1), 1983, pp. 245-256

D2 EP-A-0 497 525

2. Application industrielle:

Le contenu des revendications 1-23 est susceptible d'application industrielle.

3. Nouveauté:

Le document D1 décrit des compositions contenant différents conjugués formés d'une partie polysaccharidique (PS) et d'une partie protéique. Les PS ont été isolés de *H. influenzae*, de *E. coli* et de *S. pneumoniae* et couplés ensuite aux protéines porteuses HCH et TT (cf. D1, page 4, lignes 16-35; page 7, ligne 35-page 8, ligne 5; page 15, lignes 16-31). Les conjugués de D1 ont été injectés à des souris (cf. D1, page 249, table 2; page 250, table 3), seuls ou en combinaison. D1 décrit donc une composition contenant n (=2) conjugués formés de polysaccharides et de protéines porteuses, une de ces dernières étant différente de l'autre. D1 ne mentionne pas l'usage combiné de conjugués ayant tous deux un polysaccharide de *S. pneumoniae* et cette caractéristique différencie les revendications 1-15 de la présente demande par rapport au document D1. D1 ne mentionne pas l'utilisation de l'anatoxine diphtérique comme protéine porteuse et ne spécifie pas quelles quantités de protéine doivent être co-injectées; ceci différencie D1 des revendications 16-23 de la présente demande.

Le document D2 décrit des compositions contenant des conjugués polysaccharides-protéine. Différents sérotypes de *S. pneumoniae* ont été couplés à une seule protéine porteuse, sélectionnée entre l'OMPC de *N. meningitis* et une de ses sous-unités, la MIEP (cf. D2, page 3, lignes 10-25 et revendications 1, 3 et 10). L'utilisation de 2 protéines porteuses différentes (1-15) ou, spécifiquement, des anatoxines diphtérique et tétanique (16-23), rend le contenu des revendications 1-23 nouveau par rapport au document D2.

Le contenu des revendications 1-23 est donc nouveau par rapport aux documents cités et satisfait ainsi aux dispositions de l'article 33 (2) PCT.

4. Activité inventive:

Le demandeur dans sa réponse datée du 17.05.1999 a contesté la validité de l'analyse effectuée par l'autorité d'examen internationale, qui conduit à une objection pour manque d'activité inventive. L'analyse était basée sur les faits suivants dérivés à partir de D1:

Le document D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit des compositions et leur utilisation comme vaccins. Les conjugués de D1 démontre que l'injection de différentes protéines porteuses permet d'augmenter les réponses humores générées contre les antigènes testés (cf. D1, page 249-250, tables 2 et 3, groupes 10 et 11). Ainsi, l'existence d'un phénomène de saturation lorsqu'une seule protéine porteuse est utilisée dans une composition multivalente est connue dans l'art antérieure.

Le demandeur conteste que D1 démontre l'existence d'un phénomène d'interférence négative lorsque deux protéines identiques sont utilisées et ce sur la base de ce que l'homme du métier serait capable de dériver des résultats présentés dans D1:

Différents arguments ont été fournis. Le seul argument pertinent et constructif permettant de surmonter l'objection est le suivant:

Le demandeur a affirmé, de façon correcte, que D1 ne mentionne pas explicitement qu'un phénomène d'interférence négative existe.

Ce dernier argument est considéré comme pertinent pour les raisons suivantes: D1 indique que l'injection des conjugués en combinaison permet d'augmenter, indépendamment de la combinaison de protéine porteuses, la réponse anticorps contre les deux PS testés (cf. D1, page 253, 1e colonne, 2e para., 4e phrase). Il est donc considéré que l'homme de métier ne pourrait à la seule lecture des résultats présentés, étendre l'enseignement de D1 au delà de ce que les auteurs

du dit document ont explicitement décrits. La sélection effectuée dans la présente demande (deux protéines porteuses différentes ou DT/TT en quantités particulières) ne peut donc être considérée comme évidente à la lumière de D1 qui explicitement affirme que les deux combinaisons se comportent de façon égale.

Le problème résolu par la revendication 1 peut donc être considéré comme la mise au point de vaccins anti-polysaccharidiques de Sp bi- ou multivalents ne présentant pas de phénomènes d'interférence négative.

La solution consiste en l'utilisation de au moins deux protéines porteuses différentes.

Comme expliqué ci-dessus, cette solution ne peut être considérée comme dérivable de D1 qui suggère que l'utilisation de protéine porteuses semblables ou différentes permet d'obtenir les mêmes réponses anticorps contre les PS testés. Aucun autre document du rapport de recherche ne contient d'informations pouvant amener à cette solution en combinaison avec D1.

La revendication 1, ainsi que les revendications 2-15, sont donc inventives comme requis par l'article 33(3) PCT.

Le problème résolu par la revendication 16 peut être considéré comme la mise au point de vaccins anti-polysaccharidiques bi- ou multivalents ne présentant pas de phénomènes d'interférence négative.

La solution consiste en l'utilisation des anatoxines diphtériques et tétaniques en quantités de respectivement, 200 et 50 µg / dose. Pour les mêmes raisons que pour la revendication 1, cette solution ne peut être dérivée de D1 de façon évidente et la revendication 16 est donc inventive selon l'article 33(3) PCT. Les revendications dépendantes 17-23 sont également inventives.

5. L'attention du demandeur est attirée sur le fait que le document P "Infection and Immunity, 66 (5), May 1998, p. 2093-2098" cité dans le rapport de recherche, publié avant la date de dépôt de la présente demande, pourra, le cas échéant,

être utilisé dans la phase régionale européenne si la priorité revendiquée dans la présente demande n'est pas valide. Ce document démontre que l'utilisation de deux protéines porteuses différentes (TT et DT) à un effet bénéfique sur la réponse humorale mesurée.

Section VII

1. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1 et D2 et ne cite pas ces documents.
2. L'expression "incorporé par référence" contrevient aux Directives C-II 4.17 PCT (cf. page 10, l. 14).
3. Le document WO 93/7178 cité dans la description n'est pas correctement identifié (Règle 5.1(a)(ii) PCT).

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9709 PCT	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 98/ 00966	Date du dépôt international (jour/mois/année) 14/05/1998	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/05/1997
Déposant PASTEUR MARIEUX S RUMS & VACCINS et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

2. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

3. ☐ La demande internationale contient la divulgation d'un listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence

☐ déposé avec la demande internationale

☐ fourni par le déposant séparément de la demande internationale

☐ sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.

☐ transcrit par l'administration

4. En ce qui concerne le titre ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la suivante:

Figure n° ☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 98/00966

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K39/09 A61K39/385

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>C. CHU ET AL.: "FURTHER STUDIES ON THE IMMUNOGENICITY OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B AND PNEUMOCOCCAL TYPE 6A POLYSACCHARIDE-PROTEIN CONJUGATES." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 40, no. 1, avril 1983, pages 245-256, XP002056604 WASHINGTON US</p> <p>voir page 253, colonne de gauche, ligne 14 - ligne 22; tableaux 2,3</p> <p>voir page 248, colonne de droite, ligne 3 - page 250, colonne de gauche, alinéa 3</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-23

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"G" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ryckebosch, A

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
O,A	D.P. GREENBERG ET AL.: "FACTORS INFLUENCING THE IMMUNOGENICITY OF A PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN INFANTS" PEDIATRIC RESEARCH, vol. 41, 2 - 6 mai 1997, page 121A XP002078190 BASEL, CH voir résumé no. 709 ---	1-23
A	WO 88 00056 A (THE STATE OF VICTORIA) 14 janvier 1988 voir page 5, ligne 14 - ligne 22; revendications 1-3,10 voir page 6, ligne 9 - ligne 21 ---	1-23
A	G.R. SIBER: "PNEUMOCOCCAL DISEASE: PROSPECTS FOR A NEW GENERATION OF VACCINES." SCIENCE, vol. 265, 2 septembre 1994, pages 1385-1387, XP000461837 WASHINGTON, DC, US voir le document en entier ---	1-23
A	EP 0 497 525 A (MERCK & CO. INC.) 5 août 1992 voir revendications ---	1-23
A	C.C.A.M. PEETERS ET AL.: "EFFECT OF CARRIER PRIMING ON IMMUNOGENICITY OF SACCHARIDE-PROTEIN CONJUGATE VACCINES." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 59, no. 10, octobre 1991, pages 3504-3510, XP000371706 WASHINGTON US voir le document en entier ---	1-23
P,A	R. DAGAN ET AL.: "REDUCED RESPONSE TO MULTIPLE VACCINES SHARING COMMON PROTEIN EPITOPES THAT ARE ADMINISTERED SIMULTANEOUSLY TO INFANTS." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 66, no. 5, mai 1998, pages 2093-2098, XP002078187 WASHINGTON US voir section "discussion" -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No.
PCT/FR 98/00966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K39/09 A61K39/385

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>C. CHU ET AL.: "FURTHER STUDIES ON THE IMMUNOGENICITY OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B AND PNEUMOCOCCAL TYPE 6A POLYSACCHARIDE-PROTEIN CONJUGATES." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 40, no. 1, April 1983, pages 245-256, XP002056604 WASHINGTON US</p> <p>see page 253, left-hand column, line 14 - line 22; tables 2,3</p> <p>see page 248, right-hand column, line 3 - page 250, left-hand column, paragraph 3</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 1998

Date of mailing of the international search report

08/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office: P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00966

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
O,A	D.P. GREENBERG ET AL.: "FACTORS INFLUENCING THE IMMUNOGENICITY OF A PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN INFANTS" PEDIATRIC RESEARCH, vol. 41, 2 - 6 May 1997, page 121A XP002078190 BASEL, CH see abstract no 709 ---	1-23
A	WO 88 00056 A (THE STATE OF VICTORIA) 14 January 1988 see page 5, line 14 - line 22; claims 1-3,10 see page 6, line 9 - line 21 ---	1-23
A	G.R. SIBER: "PNEUMOCOCCAL DISEASE: PROSPECTS FOR A NEW GENERATION OF VACCINES." SCIENCE, vol. 265, 2 September 1994, pages 1385-1387. XP000461837 WASHINGTON, DC, US see the whole document ---	1-23
A	EP 0 497 525 A (MERCK & CO. INC.) 5 August 1992 see claims ---	1-23
A	C.C.A.M. PEETERS ET AL.: "EFFECT OF CARRIER PRIMING ON IMMUNOGENICITY OF SACCHARIDE-PROTEIN CONJUGATE VACCINES." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 59, no. 10, October 1991, pages 3504-3510. XP000371706 WASHINGTON US see the whole document ---	1-23
P,A	R. DAGAN ET AL.: "REDUCED RESPONSE TO MULTIPLE VACCINES SHARING COMMON PROTEIN EPITOPES THAT ARE ADMINISTERED SIMULTANEOUSLY TO INFANTS." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 66, no. 5, May 1998, pages 2093-2098. XP002078187 WASHINGTON US see section "discussion" -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

only

Application No.

PCT/FR 98/00966

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8800056	A	14-01-1988	AU 7642387 A	29-01-1988
			DK 114588 A	03-05-1988
			EP 0274496 A	20-07-1988
			FI 880954 A	02-03-1988
			JP 1500900 T	30-03-1989
EP 497525	A	05-08-1992	AT 169825 T	15-09-1998
			AU 651656 B	28-07-1994
			AU 1046792 A	30-07-1992
			CN 1064217 A	09-09-1992
			CS 9200199 A	14-10-1992
			FI 920353 A	29-07-1992
			HU 69968 A	28-09-1995
			JP 2069074 C	10-07-1996
			JP 5065300 A	19-03-1993
			JP 7094472 B	11-10-1995
			MX 9200328 A	01-09-1992
			NZ 241367 A	27-04-1994
			SG 48106 A	17-04-1998
			SI 9210081 A	29-02-1996
			US 5623057 A	22-04-1997